Endocrinol Diabetes Nutr. 2020;67(3):205–215

Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo

ARTÍCULO ESPECIAL

Trastornos del fosfato y actitud clínica ante situaciones de hipofosfatemia e hiperfosfatemia

Antonia García Martín[a,*], Mariela Varsavsky[b], María Cortés Berdonces[c], Verónica Ávila Rubio[a], María Rosa Alhambra Expósito[d], Cristina Novo Rodríguez[e], Pedro Rozas Moreno[f], Manuel Romero Muñoz[g], Esteban Jódar Gimeno[h], Pilar Rodríguez Ortega[i] y Manuel Muñoz Torres[a,j]

[a] *Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Granada, España*
[b] *Servició de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*
[c] *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo, Madrid, España*
[d] *Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*
[e] *Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España*
[f] *Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España*
[g] *Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España*
[h] *Departamento de Endocrinología y Nutrición Clínica, Hospital Universitario Quirón Salud Madrid y Hospital Ruber Juan Bravo, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España*
[i] *Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España*
[j] *Departamento de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España*

Recibido el 23 de marzo de 2019; aceptado el 3 de junio de 2019
Disponible en Internet el 26 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE
Hipofosfatemia;
Hiperfosfatemia;
Fósforo sérico

Resumen La concentración sérica de fósforo oscila entre 2,5 y 4,5 mg/dl (0,81-1,45 mmol/l) en adultos, con niveles más altos en la infancia, la adolescencia y durante la gestación. El fosfato intracelular está implicado en el metabolismo intermediario y otras funciones celulares esenciales, mientras que el extracelular es fundamental para la mineralización de la matriz ósea. La fosforemia se mantiene en un estrecho rango mediante la regulación de la absorción intestinal, la redistribución y la reabsorción tubular renal de fósforo. La hipofosfatemia y la hiperfosfatemia son situaciones clínicas frecuentes, aunque, en la mayoría de las ocasiones, se trata de alteraciones leves y poco sintomáticas. Sin embargo, pueden presentarse cuadros agudos y severos que requieren tratamiento específico. En este documento elaborado por miembros del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral y Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición se revisan los trastornos del fosfato y se proporcionan algoritmos de manejo clínico de la hipofosfatemia y la hiperfosfatemia.
© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: garciamartin_t@hotmail.com (A. García Martín).

https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.06.004
2530-0164/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED.

SHOUT
SHARE
IT

KEYWORDS
Hypophosphatemia;
Hyperphosphatemia;
Serum phosphorus

Phosphate disorders and clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia

Abstract Serum phosphorus levels range from 2.5 and 4.5 mg/dL (0.81-1.45 mmol/L) in adults, with higher levels in childhood, adolescence, and pregnancy. Intracellular phosphate is involved in intermediary metabolism and other essential cell functions, while extracellular phosphate is essential for bone matrix mineralization. Plasma phosphorus levels are maintained within a narrow range by regulation of intestinal absorption, redistribution, and renal tubular absorption of the mineral. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia are common clinical situations, although changes are most often mild and oligosymptomatic. However, acute and severe conditions that require specific treatment may occur. In this document, members of the Mineral and Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition review phosphate disorders and provide algorithms for adequate clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia.
© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEEN y SED.

Homeostasis del fosfato

El fósforo representa el 1% del peso corporal total. La reserva corporal de fósforo orgánico es básicamente ósea (85%), en forma de cristales de hidroxiapatita; la mayoría del resto de los fosfatos son intracelulares (14%) y menos del 1% del fósforo está en el líquido extracelular. El fosfato circulante existe como especie hidrogenada univalente (4 veces más común) o divalente. La concentración sérica normal de fósforo oscila entre 2,5 y 4,5 mg/dl (0,81-1,45 mmol/l) en adultos, con niveles más altos en la infancia, la adolescencia y durante la gestación. El fosfato intracelular está implicado en el metabolismo intermediario y otras funciones celulares esenciales, mientras que el extracelular es fundamental para la mineralización de la matriz ósea[1,2]. Los niveles séricos de fósforo se mantiene en un estrecho rango mediante cambios interrelacionados en la absorción intestinal, la redistribución entre compartimentos (intracelular, extracelular y óseo) y la reabsorción tubular renal[1–4].

Los alimentos más habituales de la dieta (lácteos, legumbres, cereales, carnes, pescados, bebidas refrescantes, etc.) son ricos en fósforo (más biodisponibles los de origen animal) y el aporte dietético y fracción absorbida suele ser superior al requerimiento diario (580-1.055 mg/día). El 60-70% del fosfato de la dieta se absorbe en el intestino delgado (especialmente en el yeyuno) mediante vías dependientes e independientes del sodio que pueden implicar a la vitamina D[1,3].

El reservorio óseo de fosfato se moviliza de forma similar al del calcio, aunque es dirigido, además de por la parathormona (PTH) y la vitamina D, por otras hormonas, como el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23)[1–4].

En cuanto al manejo renal, en condiciones normales, la mayoría del fosfato filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, excretándose un 10-20% en la orina. La reabsorción en el túbulo proximal se realiza por 3 proteínas de transporte diferentes, dependientes del transporte de sodio concomitante[1–4].

Aun siendo relevantes la absorción intestinal y la resorción ósea, es la reabsorción tubular renal la determinante de la fosfatemia. La reabsorción renal de fosfato depende de diversos factores, entre los que dominan la ingestión dietética de fosfato, la propia concentración de fosfatos en sangre y la actividad de las hormonas implicadas en su control: PTH, FGF23, otras fosfatoninas y la vitamina D.

Hormonas implicadas (fig. 1)[1–4]:

- PTH: su principal estímulo es la hipocalcemia en el receptor sensor de calcio paratiroideo, causando eliminación renal de fósforo. Así, tras inducir una mayor acción osteoclástica en el hueso que libera calcio y fósforo provenientes de la hidroxiapatita ósea, se consigue elevar las concentraciones de calcio, pero no de fosfato en sangre. Además, la PTH activa la 1-α-hidroxilasa para la síntesis de vitamina D activa o calcitriol.
- Vitamina D: para generar su forma activa, el precursor hormonal de producción cutánea (vitamina D_3, 80%) o procedente de la ingestión (vitamina D_2 o D_3, 20%) se activa con 2 hidroxilaciones consecutivas: la hepática, en posición 25 (poco regulada), y la renal, en posición 1-α, esta última estimulada por la hipocalcemia y la hipofosfatemia y por las hormonas reguladoras PTH, calcitonina, hormona de crecimiento y factor de crecimiento insulínico 1, e inhibida por FGF23, por su producto, el calcitriol, y por la hiperfosfatemia. La vitamina D además aumenta la absorción de calcio y de fósforo ?este por mecanismos desconocidos? y puede modular acciones tanto activadoras como inhibidoras de la resorción ósea, quizá por un aumento del ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B ?RANKL?. En el riñón aumenta la reabsorción de calcio tubular y estimula la producción de FGF23.
- FGF23: el FGF23-Klotho es una hormona peptídica producida por osteocitos, osteoblastos y células de estirpe mesenquimal, que se estimula por concentraciones elevadas de fósforo y calcitriol. Precisa para conformar su receptor al cofactor Klotho. Causa fosfaturia por inhibir su reabsorción tubular al evitar la expresión de los trasportadores, a la vez que inhibe la 1-α-hidroxilasa y activa la 24-hidroxilasa, reduciendo las concentraciones de calcitriol y la absorción de fosfato (y calcio).

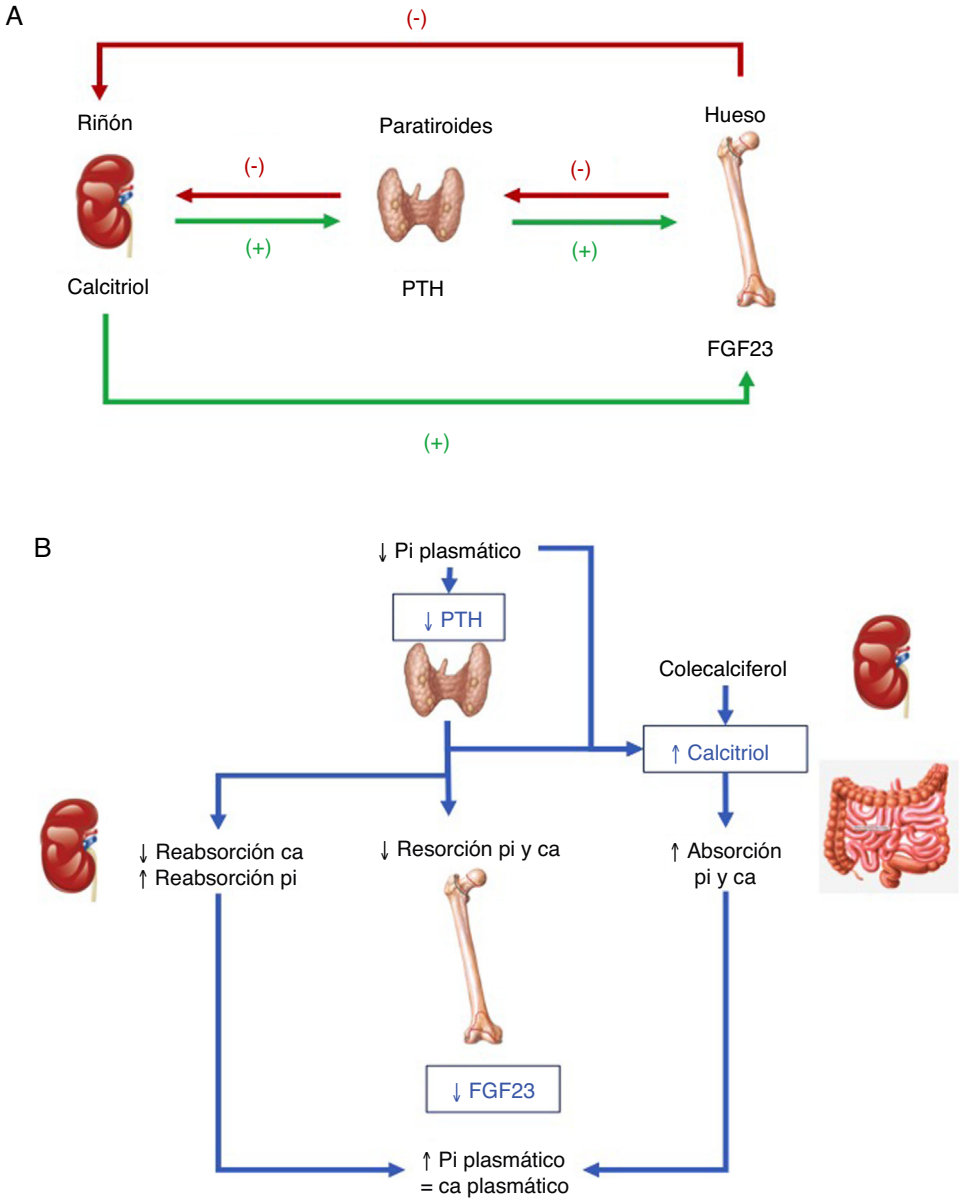

Figura 1 A. Tejidos y hormonas implicados en la regulación del metabolismo del fosfato. B. Respuesta integrada para corregir la hipocalcemia. Adaptada de Fukumoto[4].

Respecto a la integración de la acción hormonal con la ingestión dietética, tanto la baja ingestión de fosfato como la hipofosfatemia aumentan la reabsorción renal de fosfato. A diferencia de lo que ocurre con el calcio, en mamíferos no está caracterizado un receptor sensor de fosfato, pero tanto la PTH como el FGF 23 ?principales hormonas fosfatúricas? actúan aumentando la excreción de fosfatos. El mecanismo por el que una elevada ingestión dietética de fosfatos o la hiperfosfatemia promueven la liberación de FGF23 y de hormona D activa es desconocido en la actualidad[2–4].

El metabolismo del fosfato está finamente regulado desde las paratiroides, el riñón o el hueso, pero con un papel clave del riñón en la modulación de sus concentraciones y el FGF23 emerge como la principal hormona fosfatúrica. El déficit de FGF23 causa hiperfosfatemia, exceso de calcitriol y calcificaciones de los tejidos blandos, mientras que su exceso causa hipofosfatemia, hipofunción del sistema de la vitamina D y alteraciones del crecimiento[1–4].

Etiología de la hipofosfatemia

La hipofosfatemia se define como la concentración de fósforo sérico inferior a 2,5 mg/dl, que puede ser leve (2,0-2,5 mg/dl), moderada (1,0-2,0 mg/dl) o grave (< 1,0 mg/dl). Las principales causas de hipofosfatemia se catalogan según el mecanismo fisiopatológico[4–10] (tabla 1). A su vez, puede clasificarse según se trate de una hipofosfatemia aguda o crónica[8,11] (tabla 2). La hipofosfatemia aguda suele ser debida a fenómenos de redistribución del fósforo y la crónica, a alteración de su reabsorción tubular.

Tabla 1 Mecanismos y clasificación etiopatogénica de la hipofosfatemia

Disminución de la absorción intestinal
Restricción dietética de fósforo severa, desnutrición, anorexia
Déficit de vitamina D o resistencia a su acción
Antiácidos o quelantes del fósforo
Malabsorción (resección intestinal, enfermedades de la mucosa, diarrea crónica, esteatorrea)
Alcoholismo
Aumento de pérdidas renales
Hiperparatiroidismo primario o secundario
Déficit de vitamina D
Enfermedades tubulares renales
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria
Síndrome de Fanconi, enfermedad de Dent y otras tubulopatías
Intolerancia a la fructosa
Aumento de factores fosfatúricos (FGF23, MEPE y otros)
Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo
Osteomalacia oncogénica
Cetoacidosis diabética
Acidosis metabólica y respiratoria
Expansión de volumen
Fármacos (calcitonina, diuréticos, esteroides, bicarbonato, quimioterápicos, antirretrovirales, aminoglucósidos, anticonvulsivantes, hierro parenteral)
Trasplante renal
Redistribución el espacio intracelular
Alcalosis respiratoria aguda
Crisis blástica leucémica
Recuperación de la acidosis metabólica
Recuperación de la hipotermia
Síndrome de realimentación
Hiperventilación (sepsis, intoxicación por salicilatos, alcoholismo, pánico, encefalopatía hepática)
Administración de azúcares (glucosa, fructosa)
Administración de insulina
Síndrome de hueso hambriento
Catecolaminas

FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23; MEPE: fosfoglucoproteína de matriz extracelular.

Fisiopatológicamente se pueden considerar 3 causas de hipofosfatemia:

a. Disminución de la absorción intestinal de fósforo: es excepcional, debido a la ubicuidad del fosfato en los alimentos.
b. Aumento de las pérdidas renales de fósforo: es la causa más común de hipofosfatemia. Puede ser o no ser mediado por FGF23 (tabla 3), de origen genético, tumoral o adquirido[12–14].Otras causas son el tratamiento con diuréticos como acetazolamida, tiazidas, diuréticos de asa y manitol, así como el hiperparatiroidismo primario hiper y normocalcémico y el hiperparatiroidismo secundario asociado a función renal normal con hipocalcemia.
c. Desplazamiento del fósforo del espacio extracelular al intracelular: diversas situaciones o tratamientos pueden provocar un estímulo de la glucólisis con aumento de la captación celular de fosfato y/o consumo de fosfato por aumento del anabolismo.

Clínica de la hipofosfatemia

Los signos y síntomas de la hipofosfatemia se producen cuando esta va acompañada de una depleción del fosfato intracelular (no así cuando la hipofosfatemia es debida únicamente a un movimiento de fosfato hacia la célula). Así, la hipofosfatemia aguda grave ocurre principalmente en pacientes hospitalizados con procesos médicos y quirúrgicos graves, que presentan un déficit agudo y una depleción preexistente de fosfato; la hipofosfatemia aguda sin agotamiento crónico previo de fosfato no suele ser sintomática[15].

1. Efectos en el metabolismo mineral:

- A nivel renal: inhibe la reabsorción tubular de calcio y magnesio, produciendo hipercalciuria[16].
- A nivel óseo aumenta la resorción ósea con un incremento de la calcemia que contribuye a la hipercalciuria. De forma prolongada puede dar lugar a raquitismo y osteomalacia[17].

Tabla 2 Causas de hipofosfatemia

Hipofosfatemia aguda
Aumento de pérdidas renales
Posterior a trasplante renal (primeras semanas)
Expansión de volumen aguda
Redistribución del espacio intracelular
Posterior a trasplante de médula ósea
Leucemia aguda y linfoma
Corrección de cetoacidosis diabética
Diuresis osmótica
Síndrome de realimentación
Alcalosis respiratoria aguda
Síndrome de hueso hambriento
Miscelánea
Sepsis severa
Grandes quemados
Diálisis inadecuada
Sobredosificación aguda de paracetamol
Intoxicación por salicilatos
Hipotermia
Hipofosfatemia crónica
Déficit de aporte
Nutrición parenteral inadecuada
Déficits nutricionales
Disminución de la absorción intestinal
Deficiencia de vitamina D
Raquitismo dependiente de la vitamina D
Tratamiento crónico con antiácidos
Síndromes malabsortivos
Enfermedad renal crónica
Alcoholismo crónico
Aumento de pérdidas renales por enfermedad renal primaria
Síndrome de Fanconi
Enfermedad de Dent
Tóxicos (ifosfamida, sales de platino, diuréticos, glucocorticoides, antirretrovirales, acetazolamida, aminoglucósidos)
Hiperparatiroidismo primario o secundario
Aumento de los niveles séricos de FGF23
Raquitismos hipofosfatémicos
Osteomalacia tumoral
Displasia fibrosa
Síndrome de McCune-Albright
Tóxicos (hierro parenteral)
Redistribución del espacio intracelular
Tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con cirrosis

FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23.
Adaptada de Bacchetta y Salusky[11].

2. Efectos sobre otros sistemas por déficit de adenosín trifosfato y 2-3 difosfoglicerato eritrocitario:

El descenso de 2-3 difosfoglicerato eritrocitario aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y reduce la liberación de oxígeno a nivel tisular. El descenso de adenosín trifosfato produce alteración en las funciones celulares que dependen de este para la obtención de energía. Estas alteraciones se traducen en diversos síntomas a distintos niveles:

- Sistema nervioso central: desde una leve irritabilidad y parestesia hasta manifestaciones más severas con encefalopatía metabólica, delirium, convulsiones generalizadas y coma[18]. También puede contribuir al desarrollo de mielinolisis central pontina[19].
- Sistema cardiopulmonar: alteración de la contractilidad miocárdica, especialmente en pacientes con hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl). También se ha asociado a arritmias ventriculares y a una mayor necesidad de fármacos vasoactivos en cirugía cardiaca[20]. Afecta también a la contractilidad diafragmática y, por tanto, la función pulmonar[21].
- Músculo esquelético y músculo liso: miopatía proximal, disfagia e íleo. En el síndrome de realimentación y

Tabla 3 Causas de hipofosfatemia por aumento de la excreción renal de fosfato

	Enfermedad	Mutación genética	Patogénesis	Bioquímica
Mediado por FGF23	Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X	Mutación inactivante de PHEX	Aumento en la producción de FGF23	Calcitriol bajo FGF23 elevado
	Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante	Región RXXR de FGF23	Resistencia a degradación de forma activa de FGF23	Calcitriol bajo FGF23 elevado
	Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo	Mutación inactivante de DMP1 Mutación inactivante de NPP1	Aumento en la producción de FGF23	Calcitriol bajo FGF23 elevado Fosfatasa alcalina elevada
	Raquitismo hipofosfatémico	Translocación gen Klotho	Sobreexpresión de cofactor Klotho	Calcitriol normal. FGF23 elevado. PTH elevada
	Displasia fibrosa	Mutación activadora de GNAS1	Aumento de producción de FGF23	Calcitriol bajo FGF23 elevado Fosfatasa alcalina elevada Síndrome de McCune-Albright
	Osteomalacia oncogénica	Síndrome paraneoplásico	Producción de FGF23 por células tumorales	Calcitriol normal. FGF23 elevado
No mediado por FGF23	Raquitismo hipofosfatémico heredado con hipercalciuria	Mutación inactivante de SLC34A3 que codifica a NPT2c	Pérdida de función de NPT2c, disminuyendo reabsorción renal de fósforo	Calcitriol elevado Hipercalcemia Hipercalciuria FGF23 bajo PTH baja
	Hipofosfatemia nefrolitiasis/osteoporosis-1	Mutación inactivante de SLC34A1 que codifica a NPT2a	Pérdida de función de NPT2a, disminuyendo la reabsorción renal de fósforo	Calcitriol elevado Hipercalcemia FGF23 bajo PTH baja Síndrome de Fanconi-2
	Hipofosfatemia, nefrolitiasis/osteoporosis-2	Mutación inactivante de NHERF1	Pérdida de función de NPT2a, disminuyendo reabsorción renal de fósforo	Calcitriol normal Normocalcemia PTH normal o baja
	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	Mutación activadora PTH1R	Activación independiente de PTH de PTH1R	Similar a hiperparatiroidismo con niveles de PTH bajos
	Displasia osteoglofónica	Mutación activadora de FGFR1	Aumento de la actividad del receptor de FGF23	Calcitriol normal o bajo FGF23 bajo

DMP1: fosfoproteína ácida de la matriz de la dentina 1; FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23; FGFR1: receptor 1 factor de crecimiento fibroblástico; NPP1: nucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1; NPT2c: trasportador renal de fosfato dependiente de sodio tipo 2c; NPT2a: trasportador renal de fosfato dependiente de sodio tipo 2c; PTH: parathormona; PTH1R: receptor 1 hormona paratiroidea.

en alcohólicos se han descrito también episodios de rabdomiólisis[22].

- Manifestaciones hematológicas: hemólisis y deterioro de la función leucocitaria (reducción de la fagocitosis y quimiotaxis granulocitaria). Son raras y se dan a concentraciones muy bajas de fósforo (< 0,5 mg/dl). También puede haber alteración plaquetaria con retracción defectuosa del coágulo y trombocitopenia[15].

Diagnóstico de la hipofosfatemia

Con frecuencia, la etiología de la hipofosfatemia es evidente tras la realización de una adecuada historia clínica. En el resto de los casos, y en ausencia de seudohipofosfatemia causada por paraproteínas[23], es necesario medir la excreción urinaria de fosfato mediante su determinación en orina de 24 h o el cálculo de la reabsorción tubular de fósforo

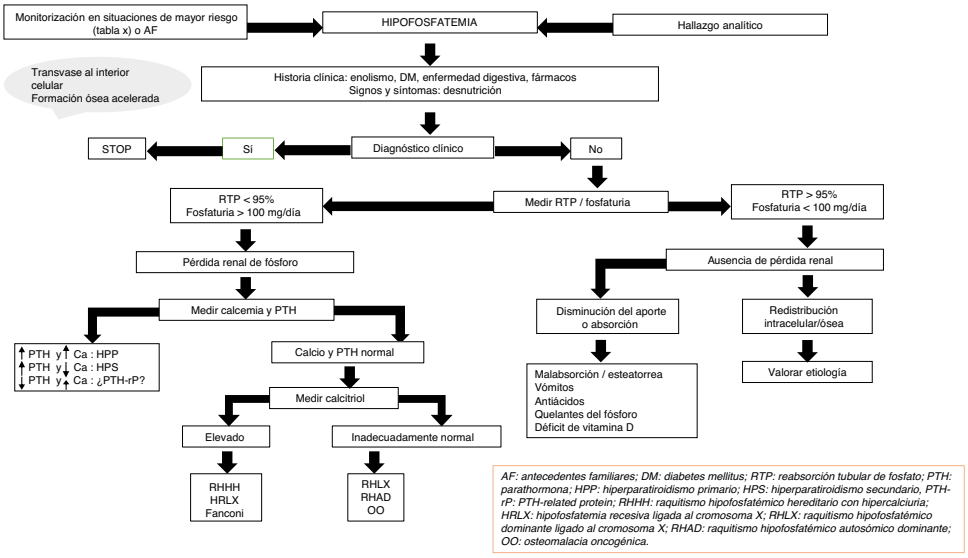
Monitorización en situaciones de mayor riesgo (tabla x) o AF
HIPOFOSFATEMIA
Hallazgo analítico
Transvase al interior celular
Formación ósea acelerada
Historia clínica: enolismo, DM, enfermedad digestiva, fármacos
Signos y síntomas: desnutrición
STOP
Si
Diagnóstico clínico
No
RTP < 95%
Fosfaturia > 100 mg/día
Medir RTP / fosfaturia
RTP > 95%
Fosfaturia < 100 mg/día
Pérdida renal de fósforo
Ausencia de pérdida renal
Medir calcemia y PTH
Disminución del aporte o absorción
Redistribución intracelular/ósea
↑PTH y ↑Ca : HPP
↑PTH y ↓Ca : HPS
↓PTH y ↑Ca : ¿PTH-rP?
Calcio y PTH normal
Malabsorción / esteatorrea
Vómitos
Antiácidos
Quelantes del fósforo
Déficit de vitamina D
Valorar etiología
Medir calcitriol
Elevado
Inadecuadamente normal
RHHH
HRLX
Fanconi
RHLX
RHAD
OO
AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; RTP: reabsorción tubular de fosfato; PTH: parathormona; HPP: hiperparatiroidismo primario; HPS: hiperparatiroidismo secundario, PTH-rP: PTH-related protein; RHHH: raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria; HRLX: hipofosfatemia recesiva ligada al cromosoma X; RHLX: raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X; RHAD: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; OO: osteomalacia oncogénica.

Figura 2 Manejo diagnóstico de la hipofosfatemia.

Tabla 4 Causas de hiperfosfatemia

Excreción alterada de fosfato renal
Insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular < 20 ml/min/1,73 m²)
Descenso de FGF23: calcinosis tumoral familiar y no familiar
Endocrinopatías: acromegalia, hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismo
Déficit de magnesio
Síndrome de leche y alcalinos
Fármacos: heparina, bifosfonatos
Incremento del fosfato intracelular
A. Aumento del aporte (intravenoso, oral, rectal)
Sales de fosfato (laxantes orales o rectales)
Fosfenitoína
Anfotericina B liposómica
B. Cambios transcelulares del fosfato: acidosis metabólica o respiratoria
C. Catabolismo o lisis celular rápida
Estados catabólicos
Lesión tisular: hipertermia, lesiones de aplastamiento, hepatitis fulminante
Lisis celular: anemia hemolítica, rabdomiólisis, tratamiento citotóxico, leucemia grave

en una muestra aislada de orina. La respuesta fisiológica a nivel renal ante un descenso de los niveles séricos de fosfato es un aumento de la reabsorción de este, que conlleva prácticamente una abolición de la fosfaturia.

En este sentido, la presencia de niveles de fosfato inferiores a 100 mg al día en la recogida de orina de 24 h o una reabsorción tubular de fósforo superior al 95% orienta a una causa extrarrenal, entre la que podemos destacar la redistribución interna del fosfato o un descenso de la absorción intestinal del mismo[15]. La redistribución intracelular es más frecuente en pacientes que reciben perfusiones de glucosa o insulina, como acontece en el síndrome de realimentación o en el tratamiento de la hiperglucemia aguda en la diabetes mellitus. A su vez, también puede presentarse en pacientes con hiperventilación y alcalosis respiratoria aguda. A nivel intestinal, diversos mecanismos pueden conllevar una disminución de la absorción de fosfato, un aumento del tránsito y las secreciones en la diarrea crónica, la formación de sales insolubles en el tratamiento con suplementos de calcio, magnesio o aluminio y la inhibición del transporte intestinal en la terapia concomitante con niacina[15].

Por otro lado, una fosfaturia superior o igual a 100 mg al día o una reabsorción tubular de fósforo inferior al 95% indican una pérdida renal de fosfato y orientan a un exceso de hormonas o péptidos fosfatúricos (PTH, FGF23, Klotho), una alteración en el metabolismo de la vitamina D o, en menor medida, un defecto tubular primario. Tanto el hiperparatiroidismo primario como el secundario pueden asociarse a hipofosfatemia[15]. La determinación de calcio sérico y urinario, función renal, niveles de magnesio, vitamina D y el consumo de fármacos, entre otros, ayudarán al diagnóstico diferencial entre ambas entidades. La determinación de PTH-rp debe realizarse en situaciones de hipercalcemia con niveles bajos de PTH intacta.

En ausencia de hiperparatiroidismo y alteración en los niveles de calcio debemos pensar en la presencia de formas

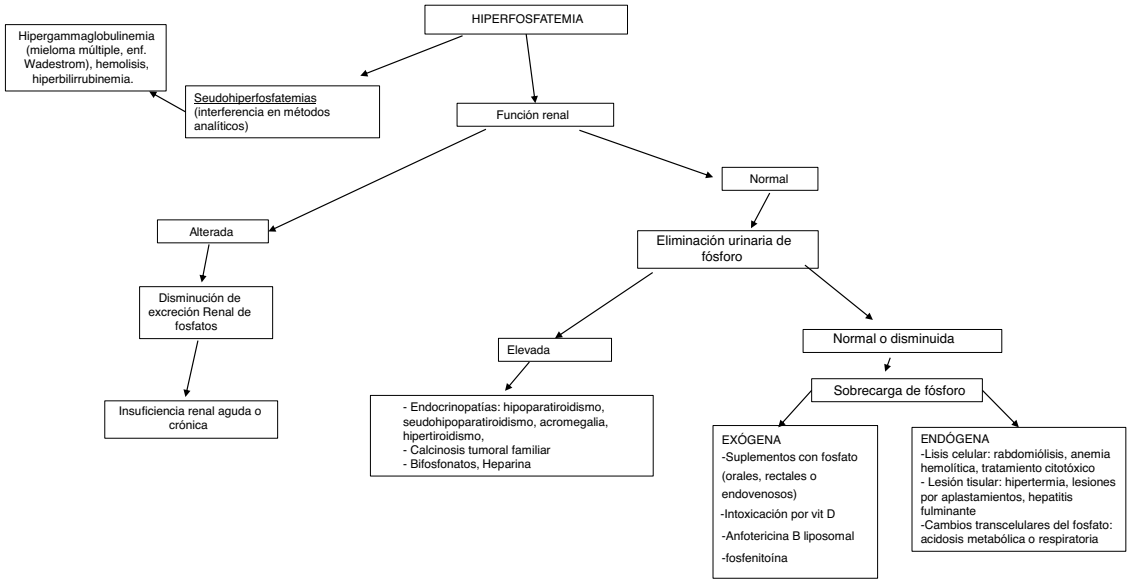

Figura 3 Manejo diagnóstico de la hiperfosfatemia.

genéticas de raquitismo hipofosfatémico o en el síndrome paraneoplásico de osteomalacia oncogénica (OO)[24,25]. La edad de inicio, el perfil clínico, los niveles de calcitriol y FGF23, y la solicitud de pruebas genéticas nos ayudarán al diagnóstico diferencial entre las distintas entidades (fig. 2).

El raquitismo hipofosfatémico ligado a X (RHLX), el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD) y la OO cursan con niveles disminuidos o inapropiadamente normales de calcitriol y, en general, con cifras elevadas de FGF23[25]. Los niveles elevados de esta hormona conllevan una disminución de la reabsorción renal de fosfato y de la síntesis compensatoria de 1,25-dihidroxivitamina D. En niños, el análisis genético del gen PHEX ayuda al diagnóstico de RHLX, si bien la ausencia de mutaciones conocidas no descarta la enfermedad, ya que se ha observado que solo están presentes en el 50-70% de los pacientes[26]. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo, que es una entidad extremadamente rara que cursa con hallazgos similares al RHLX y se suele presentar en la infancia tardía. El análisis de los genes responsables de la síntesis de proteínas relacionadas con la degradación de FGF23 establece el diagnóstico de los 3 subtipos conocidos hasta la fecha[27,28].

En adultos, la constatación de niveles previos normales de fosfato en sangre demuestra la presencia de OO, si bien, en ocasiones, los pacientes con RHAD también pueden cursar con cifras normales[25]. La OO es ocasionada por tumores mesenquimales con secreción ectópica de FGF23 y otras fosfatoninas. Con cierta frecuencia la localización del tumor responsable es un reto diagnóstico en el que se han empleado diferentes técnicas radiológicas y nucleares. Recientemente se ha propuesto como aproximación diagnóstica la realización escalonada de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con péptidos análogos de la somatostatina, como DOTA0-Tyr3-octreotate marcado con galio 68, muestreo venoso sistémico de FGF23 y resonancia magnética nuclear de 3 teslas[29]. Hasta que este esquema diagnóstico sea una realidad en la práctica clínica habitual, el abordaje inicial debe seguir realizándose con las técnicas más habituales (Octreoscan, tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con fluorodesoxiglucosa, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear). Aunque el RHAD es muy poco frecuente, la ausencia de OO obliga al estudio genético de la misma. Diferentes mutaciones en el gen de FGF23 se han asociado a una resistencia de esta a su degradación proteolítica. Sin embargo, sus niveles no están consistentemente elevados, lo que se ha achacado a la presencia de periodos quiescentes en los que los niveles de fósforo y FGF23 son normales en este grupo de pacientes[30]. A su vez, estudios más recientes han asociado el déficit de hierro con niveles elevados de FGF23 en pacientes con RHAD[31].

Por último, varios defectos tubulares se han relacionado con un incremento de la pérdida renal de fosfato[15,25]. Además de con hipofosfatemia cursan con hipercalciuria que puede causar nefrocalcinosis, litiasis y fallo renal, así como otras alteraciones específicas de cada uno de los síndromes. El raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria es un trastorno genético caracterizado por la pérdida de función de uno de los subtipos de cotransportadores de sodio y fosfato a nivel renal[32]. Cursa con niveles elevados de calcitriol por una respuesta conservada de la síntesis de este a los niveles descendidos de fosfato. La elevación de este y la presencia de hipercalciuria ayudan al diagnóstico junto con el análisis genético. En la hipofosfatemia recesiva ligada al cromosoma X, o enfermedad de Dent, las alteraciones bioquímicas son similares a las del raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria, si bien las mujeres portadoras presentan únicamente hipercalciuria[25,33]. El síndrome de Fanconi cursa con un defecto generalizado de la función del túbulo proximal que ocasiona otras alteraciones, como glucosuria, hipouricemia, aminoaciduria y acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato. Al igual que el raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria, se han observado niveles elevados de calcitriol[15].

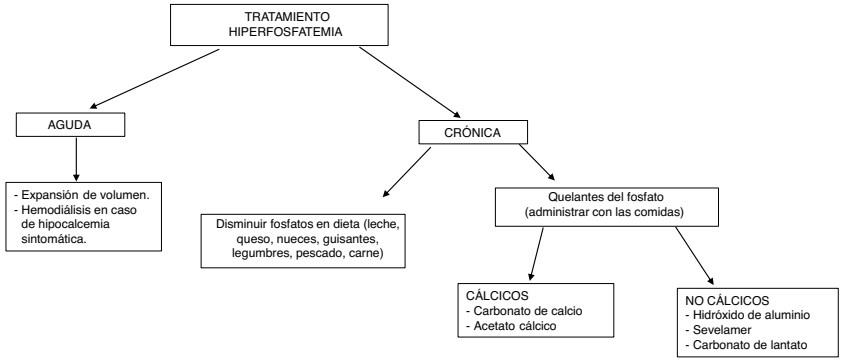

Figura 4 Manejo terapéutico de la hiperfosfatemia.

Tratamiento de la hipofosfatemia

El tratamiento de la hipofosfatemia depende de la causa y de otros factores como la cronicidad, la severidad, las manifestaciones clínicas, la presencia de hipercalcemia o hipocalcemia y la función renal. Los síntomas manifiestos de hipofosfatemia son raros, a menos que sus concentraciones séricas disminuyan por debajo de 2 mg/ml. Los síntomas graves, como la debilidad muscular o la rabdomiólisis, suelen aparecer cuando las concentraciones de fosfato disminuyen por debajo de 1 mg/dl[7].

En la hipofosfatemia aguda con depleción de fosfato la suplementación de este puede realizarse por vía oral o intravenosa. La repleción por vía oral es más segura, pero su absorción es impredecible y puede provocar efectos adversos gastrointestinales, como diarrea. La repleción intravenosa corrige la hipofosfatemia más rápidamente, pero tiene el riesgo de provocar hipocalcemia, arritmias, calcificaciones ectópicas y fracaso renal agudo[34]. En la hipofosfatemia aguda severa (< 1 mg/dl) con depleción de fosfato normalmente se requiere el tratamiento intravenoso, particularmente en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. En estos casos pueden administrarse dosis de entre 0,25 y 0,50 mmol/kg de fosfato sódico o potásico durante 8-12 h hasta un máximo de 80 mmol. Es necesario monitorizar estrictamente los niveles de calcio y fósforo para reducir el riesgo de calcificaciones ectópicas y otras complicaciones[35]. En casos menos graves el tratamiento puede realizarse con suplementos orales de fósforo de entre 1-4 g por día.

La hipofosfatemia crónica es consecuencia de pérdidas gastrointestinales o renales de fosfato. En ocasiones la corrección de la causa de hipofosfatemia requiere la retirada de los quelantes de fosfato, los diuréticos o la corrección de la hipomagnesemia. En casos leves, el aumento de la ingesta dietética de fósforo (medio litro de leche desnatada de vaca aporta unos 450 mg de fósforo) puede ser suficiente. Las pérdidas renales pueden deberse a enfermedades genéticas caracterizadas por un aumento de la actividad del FGF23, como en el RHLX o la OO[36]. En estos casos la terapia con fosfato oral está indicada para corregir las anormalidades óseas y restablecer el crecimiento normal en niños. El tratamiento convencional de los trastornos que implican a FGF23 incluye dosis altas de suplementos de fosfato (2-4 g por día) en dosis fraccionadas y calcitriol (0,25-2 μg/día)[37]. En la OO el objetivo es la extirpación del tumor responsable.

Recientemente se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal frente a FGF23 denominado burosumab, que ha demostrado su eficacia en diferentes formas de hipofosfatemia genéticas o adquiridas. El tratamiento con burosumab a dosis de hasta 1 mg/kg cada 4 semanas aumenta la reabsorción tubular de fosfato, normaliza las concentraciones de fósforo e incrementa las concentraciones de calcitriol[38].

Hiperfosfatemia

Se define como concentración de fósforo sérico superior a 4,5 mg/dl (1,45 mmol/l) en los adultos, y superior a 7 mg/dl (2,26 mmol/l) en los niños, confirmada en 2 determinaciones.

La causa más frecuente de hiperfosfatemia es la disminución en la excreción renal de fosfato (tabla 4), principalmente por insuficiencia renal aguda o enfermedad renal crónica (ERC) cuando existe un filtrado glomerular inferior a 20 ml/min/1,73 m^2. En ocasiones, puede estar ocasionada por un aumento en su reabsorción tubular, redistribución desde el compartimento intracelular al extracelular o incremento en su aporte. La hiperfosfatemia espuria o seudohiperfosfatemia se debe a la interferencia con los métodos analíticos: hiperglobulinemia, hiperlipidemia, hemólisis e hiperbilirrubinemia, tratamiento con altas dosis de anfotericina B liposomal, contaminación de la muestra con activador del plasminógeno tisular recombinante o heparina.

Habitualmente la hiperfosfatemia es leve y asintomática; sin embargo, la hiperfosfatemia crónica es un factor importante en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la ERC. En la hiperfosfatemia aguda severa, las manifestaciones clínicas derivan de la hipocalcemia causada por la formación de sales de fosfato cálcico insolubles: debilidad a nivel musculoesquelético, tetania e incremento de la excitabilidad neuromuscular; a nivel del sistema nervioso central puede provocar crisis comiciales y deterioro cognitivo.

Las manifestaciones clínicas de la hiperfosfatemia crónica están relacionadas con la localización de las calcificaciones ectópicas de los tejidos blandos: prurito, rotura tendinosa, queratopatía en banda y calcificaciones vasculares. Estas pueden localizarse en pequeñas arteriolas y capilares (calcifilaxis), produciendo lesiones cutáneas

necróticas y hemorragias subungueales en las arterias de mediano calibre; pueden dar lugar a un síndrome coronario agudo y arritmias cardíacas, prolongación del intervalo QT o valvulopatías[3,39].

La hiperfosfatemia crónica se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes con ERC en prediálisis: existe un 35% de aumento de mortalidad por cada miligramo de incremento de fosfatemia por encima de los valores de normalidad; sin embargo, otros estudios no han demostrado esta asociación. En pacientes con ERC en diálisis, el riesgo de mortalidad aumenta un 18% por cada miligramo de incremento por encima de los valores normales[40].

Para el diagnóstico etiológico se recomienda la determinación sérica de 25-hidroxivitamina D, calcitriol, PTH, calcio corregido por albúmina, magnesio, creatinina, urea, fosfatasa alcalina, pH sérico y medición urinaria de creatinina, calcio y fósforo[3]. Una excreción fraccional de fósforo en orina inferior al 5% indica origen renal y si es superior señala un exceso de aporte (fig. 3).

El tratamiento de la hiperfosfatemia va a depender de su causa, de la rapidez de instauración y de la presencia o no de insuficiencia renal (fig. 4).

Hiperfosfatemia aguda[3,39]. Las opciones terapéuticas son limitadas: la expansión de volumen puede ser útil si la función renal está conservada. Es fundamental identificar y suspender cualquier fuente exógena de fosfato; los antiácidos de hidróxido de aluminio reducen su absorción intestinal y favorecen la quelación del fosfato segregado por el intestino. La hemodiálisis es el tratamiento más eficaz de la hiperfosfatemia y se debe considerar en casos graves de instauración aguda.

Hiperfosfatemia crónica. En pacientes con ERC prediálisis, está indicado el tratamiento de la hiperfosfatemia progresiva o persistente[40]. Se recomienda restringir la ingesta dietética de fósforo (900 mg/día) y usar quelantes si persiste la hiperfosfatemia; se puede iniciar tratamiento combinado en aquellos pacientes con niveles muy elevados (> 6 mg/dl). Los quelantes del fósforo producen un discreto descenso de la fosfatemia y en orina de 24 h[41]. El descenso de las concentraciones de fósforo en estos pacientes no ha demostrado mejorar parámetros clínicos importantes como mortalidad o progresión de la ERC.

En pacientes con ERC en diálisis se recomienda restringir la ingesta de fósforo a 900 mg/día asociada o no a quelantes del fósforo[40]. La restricción de ingesta de fósforo no ha demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes[42]. El uso de quelantes se ha asociado con un descenso del 25-29% de la mortalidad total[43,44] y un 22% de mortalidad por causa cardiovascular[14] tras un máximo de 3 años de seguimiento.

Como quelantes disponibles se encuentran el carbonato y el acetato cálcico (quelantes cálcicos), el sevelamer y el lantano (quelantes no cálcicos). El uso de quelantes no cálcicos se asocia con una reducción del 22-44% de la mortalidad comparado con el uso de quelantes cálcicos[45,46]. Este segundo grupo se ha asociado con hipercalcemia, enfermedad ósea adinámica y calcificaciones vasculares[41]. La elección del quelante del fósforo debe ser individualizada: se debe tener en cuenta la situación clínica del paciente, el coste del tratamiento, la tolerabilidad individual y otros parámetros del metabolismo mineral, como la PTH y la calcemia[40].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interese.

Bibliografía

1. Goretti Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. Pediatr Nephrol. 2012;27:2039–48, http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2175-z.
2. Hogan J, Goldfarb S. Regulation of calcium and phosphate metabolism [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2018 [consultado 6 Jun 2018]. Disponible en: https://www-uptodate-com/regulation-of-calcium-and-phosphate-metabolism.
3. Quesada-Gómez JM, Moreno-Moreno P. Enfermedades relacionadas con la homeostasis del fósforo y la hormona D. [Internet]. Manual de Endocrinología y Nutrición. 2.ª edición. [actualizado 5 Abr 2018; consultado 15 Jul 2018]. Disponible en: http://manual.seen.es.
4. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. Bonekey Rep. 2014;3:497, http://dx.doi.org/10.1038/bonekey.2013.231.
5. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:1257–72, http://dx.doi.org/10.2215/CLN. 09750913.
6. Albalate Ramon M, de Sequera Ortíz P, Rodríguez Portillo M. Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. Nefrología al Día. Disponible en: http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-calcio-fosforo-magnesio-206.
7. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. Am J Kidney Dis. 2012;60:655–61, http://dx.doi.org/10.1053/j.akd.2012.03.024.
8. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. Lancet. 1998;352:391–6.
9. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-linked hypophosphatemia and FGF23-related hypophosphatemic diseases: Prospect for new treatment. Endocr Rev. 2018;39:274–91, http://dx.doi.org/10.1210/er.2017-00220.
10. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. J Bone Miner Metab. 2012;30:1–9, http://dx.doi.org/10.1007/s00774-011-0340-2.
11. Bacchetta J, Salusky IB. Evaluation of hypophosphatemia: Lessons from patients with genetic disorders. Am J Kidney Dis. 2012;59:152–9, http://dx.doi.org/10.1052/j.ajkd.2011.08.035.
12. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. Ann Clin Biochem. 2014;51:631–56, http://dx.doi.org/10.1177/0004563214521399.
13. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr Connect. 2014;3:R13–30, http://dx.doi.org/10.1520/EC-13-0103.
14. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38:93–106, http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.009.
15. Yu A, Stubbs S. Evaluation and treatment of hypophosphatemia. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2018 [consultado 11 Jul 2018]. Disponible en: https://www-uptodate-com/evaluation-and-treatment-of hypophosphatemia.
16. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused

by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. Am J Hum Genet. 2006;78:193–201.
17. Baroncelli GI, Toschi B, Bertelloni S. Hypophosphatemic rickets. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19:460–7, http://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e328358be97.
18. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. Medicine (Baltimore). 2000;79:1–8.
19. Falcone N, Compagnoni A, Meschini C, Perrone C, Nappo A. Central pontine myelinolysis induced by hypophosphatemia following Wernicke's encephalopathy. Neurol Sci. 2004;24:407–10.
20. Christopoulou EC, Filippatos TD, Megapanou E, Elisaf MS, Liamis G. Phosphate imbalance in patients with heart failure. Heart Fail Rev. 2017;22:349–56, http://dx.doi.org/10.1007/s10741-017-9615-6.
21. Amanzadeh J, Reilly RF. Hypophosphatemia: An evidence-based approach to its clinical consequences and management. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2:136–48.
22. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. Am J Med. 1992;92:458–64.
23. Kerr S, Kindt J, Daram SR. Hypophosphatemia associated with paraproteinemia: A case report and review of the literature. WMJ. 2007;106:490–3.
24. Ruppe MD, Jan de Beur SM. Disorders of phosphate homeostasis. En: Rosen CJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Eighth edition. Washington, D. C.: John Wiley and Sons, Inc.; 2013. p. 601–11.
25. Scheiman SJ, Drezner MC. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2018 [consultado 11 Jul 2018]. Disponible en: https://www-uptodate-com/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia.
26. Sabbagh Y, Tenenhouse HS, Econs MJ, Auricchio A. The online metabolic and molecular bases of inherited disease. En: Valle D, editor. Mendelian hypophosphatemias. New York: McGraw-Hill Companies; 2008.
27. Mäkitie O, Pereira RC, Kaitila I, Turan S, Bastepe M, Laine T, et al. Long term clinical outcome and carrier phenotype in autosomal recessive hypophosphatemia caused by a novel DMP1 mutation. J Bone Miner Res. 2010;25:2165–74, http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.105.
28. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: A retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. Eur J Endocrinol. 2016;174:125–36, http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0515.
29. Kawai S, Ariyasu H, Furukawa Y, Yamamoto R, Uraki S, Takeshima K, et al. Effective localization in tumor-induced osteomalacia using 68Ga-DOTATOC-PET/CT, venous sampling and 3T-MRI. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2017;2017, http://dx.doi.org/10.1530/EDM-17-0005, pii:16-0005.
30. Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: Clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disroder. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:674–81.
31. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: Iron deficiency, rickets, and kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014;23:411–9, http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000447020.74593.6f.
32. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenic to the common polygenic forms. Am J Kidney Dis. 2004;44:963–86.
33. Scheinman SJ. Dentsdisease. En: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW, editores. Genetics diseases of the kidney. New York: Academic Press; 2009.
34. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:696–706.
35. Brown KA, Dickerson RN, Morgan LM, Alexander KH, Minard G, Broun RO. A new graduated dosing regimen for phosphorus replacement in patients receiving nutrition support. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30:209.
36. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. J Am Soc Nephrol. 2007;18:1637–47.
37. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chausain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr Connect. 2014;3:R13–30, http://dx.doi.org/10.1530/EC-13-0103.
38. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med. 2018;378:1987–98, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714641.
39. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormonas y alteraciones del metabolismo mineral. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editores. Williams Tratado de Endocrinología. 11.ª ed Elsevier Saunders; 2009. p. 1262–3.
40. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Synopsis of the kidney disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. Ann Intern Med. 2018;168:422–30, http://dx.doi.org/10.7326/M17-2640.
41. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1407–15, http://dx.doi.org/10.1681/ASN.201230223.
42. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:620–9, http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04620510.
43. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2009;20:388–96, http://dx.doi.org/10.1681/ASN.20080606 09.
44. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. Kidney Int. 2013;84:998–1008, http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013 185.
45. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:232–44, http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06800615.
46. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2013;382:1268–77, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60897-1.